

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Pospišil**

**Koagulopatije u bolesnika s cirozom  
jetre**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Pospišil**

**Koagulopatije u bolesnika s cirozom  
jetre**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2017.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Merkur, pod vodstvom doc. dr. sc. Tajane Filipec Kanižaj i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

AAT	alfa-1 antitripsin (engl. <i>alpha-1 antitrypsin</i> )
ADAMTS13	engl. <i>a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13</i>
ADP	adenozin difosfat (engl. <i>adenosine diphosphate</i> )
AICF	ubrzana intravaskularna koagulacija i fibrinoliza (engl. <i>accelerated intravascular coagulation and fibrinolysis</i> )
ALP	alkalna fosfataza (engl. <i>alkaline phosphatase</i> )
ALT	alanin aminotransferaza (engl. <i>alanine aminotransferase</i> )
aPTV	aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
APC	aktivirani protein C (engl. <i>activated protein C</i> )
AST	aspartat aminotransferaza (engl. <i>aspartate aminotransferase</i> )
AT	antitrombin (engl. <i>antithrombin</i> )
ATP	adenozin trifosfat (engl. <i>adenosine triphosphate</i> )
CT	kompjutorizirana tomografija (engl. <i>computed tomography</i> )
DIK	diseminirana intravaskularna koagulacija
DVT	duboka venska tromboza

FDPs	degradacijski produkti fibrina (engl. <i>fibrin degradation products</i> )
γGT	gama-glutamil transpeptidaza (engl. gamma-glutamyl transpeptidase)
HBV	hepatitis B virus
HCC	hepatocelularni karcinom (engl. <i>hepatocellular carcinoma</i> )
HCV	hepatitis C virus
HIT	heparinom inducirana trombocitopenija (engl. <i>heparin-induced thrombocytopenia</i> )
INR	internacionalni normalizirani omjer (engl. <i>international normalized ratio</i> )
MELD	engl. <i>model for end-stage liver disease</i>
MR	magnetska rezonancija (engl. <i>magnetic resonance</i> )
NASH	nealkoholni steatohepatitis (engl. <i>nonalcoholic steatohepatitis</i> )
NSAID	nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. <i>non-steroidal anti-inflammatory drugs</i> )
PAI	inhibitori aktivatora plazminogena (engl. <i>plasminogen activator inhibitor</i> )
PBC	primarna bilijarna ciroza

PDGF	čimbenik rasta podrijetlom iz trombocita (engl. <i>platelet-derived growth factor</i> )
PE	plućna embolija
PSK	primarni sklerozirajući kolonagitis
TVP	tromboza vene porte
PV	protrombinsko vrijeme
ROTEM	rotacijska tromboelastometrija (engl. <i>rotational thromboelastometry</i> )
SSP	svježe smrznuta plazma
TAFI	inhibitor fibrinolize aktiviran trombinom (engl. <i>thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor</i> )
TEG	tromboelastografija (engl. <i>thromboelastography</i> )
TF	tkivni faktor (engl. <i>tissue factor</i> )
TFPI	inhibitor tkivnog puta (engl. <i>tissue factor pathway inhibitor</i> )
TIPS	transjugularni intrahepatični porto–sistemski šant (engl. <i>transjugular intrahepatic portosystemic shunt</i> )
TM	trombomodulin (engl. <i>thrombomodulin</i> )
tPA	tkivni aktivator plazminogena (engl. <i>tissue plasminogen activator</i> )

TPO	trombopoetin (engl. <i>thrombopoietin</i> )
Tr	trombociti
TV	trombinsko vrijeme
TXA2	tromboksan A2 (engl. <i>thromboxane A2</i> )
VTE	venska tromboembolija
vWF	von Willebrandov faktor (von Willebrand factor)

# SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD .....	1
4. HEMOSTAZA U FIZIOLOŠKIM UVJETIMA I POREMEĆAJI U CIROZI .....	5
4.1. HEMOSTAZA U FIZIOLOŠKIM UVJETIMA .....	5
4.1.1. Spazam žile i stvaranje trombocitnog čepa.....	5
4.1.2. Stvaranje krvnog ugruška koagulacijskom kaskadom.....	6
4.1.3. Zaustavljanje zgrušavanja antitrombotičkim kontrolnim mehanizmima .....	7
4.1.4. Fibrinoliza .....	8
4.2. KOAGULOPATIJE U CIROZI.....	9
4.2.1. Poremećaji trombocita .....	10
4.2.2. Koagulacijska kaskada .....	11
4.2.3. Inhibitori koagulacije i fibrinoliza.....	12
4.2.4. Promjene endotela i hemodinamike .....	14
4.2.5. Uloga vrste jetrene bolesti .....	14
5. TESTOVI .....	16
5.1. VRIJEME KRVARENJA .....	16
5.2. BROJ TROMBOCITA.....	16
5.3. TESTOVI FUNKCIJE TROMBOCITA .....	17
5.4. PROTROMBINSKO VRIJEME (PV) I AKTIVIRANO PARCIJALNO TROMBOPLASTINSKO VRIJEME (aPTV) .....	18
5.5. VISKOELASTIČNI TESTOVI .....	19
5.6. OSTALI TESTOVI .....	20
6. KLINIČKI PROBLEMI .....	21



6.1. KRVARENJE.....	21
6.1.1. Učestalost krvarenja .....	21
6.1.2. Zbrinjavanje krvarenja.....	22
6.2. TROMBOZA.....	24
6.2.1. Tromboza portalne vene .....	25
6.2.3. Tromboza perifernih vena .....	25
6.2.3. Terapija trombotskih stanja kod pacijenata s cirozom.....	26
6.2.4. Lijekovi.....	29
7. ZAKLJUČAK.....	31
9. ZAHVALE .....	33
7. LITERATURA.....	34
10. ŽIVOTOPIS .....	46

# 1. SAŽETAK

## KOAGULOPATIJE U BOLESNIKA S CIROZOM JETRE

Ivana Pospišil

Ciroza jetre posljednji je stadij kronične jetrene bolesti, a karakterizirana je difuznim, ireverzibilnim fibroznim promjenama jetrenog parenhima. Glavni uzroci su pretjerana konzumacija alkohola i kronična infekcija virusom hepatitisa B ili C. Jetra ima mnogobrojne uloge u metabolizmu i pohrani tvari, stoga su znakovi i simptomi oštećenja jetrene funkcije raznoliki i brojni: umor, žutica, ascites, edemi, splenomegalija, varikoziteti jednjaka itd.. Jetra ima važnu ulogu u sintezi prokoagulacijskih i antikoagulacijskih tvari pa poremećaji jetrene funkcije dovode do abnormalnosti procesa hemostaze. Hemostaza se može podijeliti u četiri faze: vazospazam i stvaranje trombocitnog čepa, koagulacijska kaskada, zaustavljanje zgrušavanja i fibrinoliza. U cirozi jetre prisutni su poremećaji trombocita u smislu trombocitopenije i smanjene funkcije. Nedostatna je sinteza faktora koagulacije, ali i antikoagulacijskih proteina. Portalna hipertenzija i disfunkcija endotela također imaju ulogu u poremećaju hemostaze. Rezultat ovih promjena je povećan rizik i krvarenja i tromboze. Standardni testovi za procjenu poremećaja koagulacije ne mogu otkriti sve poremećaje hemostaze, a rezultati pretraga ne koreliraju uvijek s kliničkim stanjem, što predstavlja dodatni problem u dijagnostičkom i terapijskom pristupu.

Ključne riječi: ciroza, hemostaza, koagulopatije, koagulopatije u cirozi

## **2. SUMMARY**

### COAGULOPATHIES IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Ivana Pospíšil

Liver cirrhosis is an end-stage liver disease, characterised by diffuse, irreversible fibrous changes of the liver parenchyma. The main causes are long-term alcohol abuse as well as hepatitis B and hepatitis C infections. Considering the function of the liver as the main metabolic organ, the signs and symptoms of liver failure due to cirrhosis are numerous. Some of them are fatigue, jaundice, ascites, oedema, splenomegaly and varices. The liver has an important role in the synthesis of both coagulation and anticoagulation proteins, therefore decreased liver function leads to abnormal haemostasis. Haemostasis can be divided into four phases – vasospasm and platelet plug formation, coagulation cascade, clotting process termination (antithrombotic mechanism) and fibrinolysis. In liver cirrhosis, there are platelet abnormalities such as thrombocytopenia and decreased platelet function. The synthesis of proteins important in coagulation and fibrinolysis is decreased. Portal hypertension and endothelial dysfunction also play a role in abnormal coagulation. The result is an increased risk for bleeding and thrombotic incidents. Traditional coagulation tests may not be reliable for assessing bleeding and thrombotic risk, and the results of these tests do not always correlate with the patient's condition. That presents an additional problem in the diagnostic and therapeutic approach.

Key words: cirrhosis, hemostasis, coagulopathies, coagulopathies in cirrhosis

### 3. UVOD

Ciroza jetre posljednji je stadij kronične jetrene bolesti. Karakterizirana je difuznim fibroznim promjenama jetrenog parenhima u smislu promjene normalne jetrene arhitekture u strukturno abnormalne nodule te poremećajem vaskulature (1). U kasnijim fazama dolazi do ireverzibilnog oštećenja, a kada je uništeno više od 80 – 90% jetrenog parenhima, dolazi do zatajenja jetre (2).

Točna prevalencija ciroze jetre u općoj populaciji nije poznata. Procjenjuje se da je u SAD-u oko 0.15%, a slično je stanje i u Europi (3). Moguće je da je brojka viša zbog dosta neprepoznatih slučajeva nealkoholnog steatohepatitisa (engl. *nonalcoholic steatohepatitis*, NASH) i hepatitisa C. U Aziji i Africi prevalencija je viša zbog većeg broja zaraženih virusima hepatitisa B (HBV) i C (HCV). Budući da klinički kompenzirana ciroza može dugo biti nedijagnosticirana, za očekivati je da oko 1% populacije ima histološke promjene koje odgovaraju cirozi (1).

Uzroci koji dovode do ciroze su brojni, a djeluju tako da uzrokuju kroničnu upalu i/ili kolestazu. Danas su najčešći uzroci alkoholna bolest jetre, infekcije HBV i HCV i NASH, a drugi, rjeđi, su lijekovi (npr. metotreksat, izonijazid, amiodaron), autoimunosni hepatitis, primarni sklerozirajući kolangitis (PSK), primarna bilijarna ciroza (PBC), sekundarna bilijarna ciroza (povezana s ekstrahepatičnom opstrukcijom), hemokromatoza, Wilsonova bolest, manjak alfa-1 antitripsina (engl. *alpha-1 antitrypsin*, AAT), tip IV bolesti nakupljanja glikogena, sarkoidoza, opstruktivne venske bolesti (Budd – Chiari sindrom), zatajenje desnog srca te infekcije (sifilis, shistosomijaza) (2,4).

Ovisno o etiologiji i poduzetom liječenju, progresija jetrenog oštećenja do ciroze traje različito dugo (1). Napredovanjem bolesti javljaju se znakovi hepatalne insuficijencije i portalne hipertenzije. Funkcije jetre su mnogobrojne: središnja ulogu u metabolizmu ugljikohidrata, proteina, masti, hormona i stranih kemijskih tvari, stvaranje žuči, sinteza albumina, većine faktora koagulacije i drugih proteina u plazmi te pohranjivanje vitamina, željeza i krvi, stoga su i simptomi i znakovi ciroze brojni i raznoliki (5).

Simptomi su često opći, nespecifični, kao što su slabost, umor, gubitak apetita i tjelesne mase, mučnina i ponekad febrilitet. U fizikalnom statusu mogu se naći sniženje krvnog tlaka, žutica, ascites, caput medusae, splenomegalija, ponekad uz hepatomegaliju, ginekomastija, spider angiomi, palmarni eritem, batičasti prsti, Dupuytrenova kontraktura, promjene na noktima i asteriksis (6). Kod žena je česta kronična anovulacija, što dovodi do amenoreje ili nepravilnih krvarenja (7,8). Muškarci mogu imati hipogonadizam, koji se manifestira impotencijom, neplodnošću i testikularnom atrofijom, a javlja se najčešće u cirozi etilične geneze ili zbog hemokromatoze, moguće i zbog toksičnih učinaka alkohola i željeza (9). Ovisno o etiologiji, može biti prisutna krioglobulinemija (HCV), šećerna bolest i artropatija (hemokromatoza) i ekstrahepatalne autoimunosne bolesti (autoimunosni hepatitis) .

Pojavom komplikacija ciroze jetre kao što su krvarenje iz varikoziteta, ascites, spontani bakterijski peritonitis, hepatička encefalopatija, hepatorenalni sindrom, hepatopulmonalni sindrom i hepatocelularni karcinom (engl. *hepatocellular carcinoma*, HCC), smatra se da je došlo do dekompenzacije ciroze (10). Godišnja stopa dekompenzacije iznosi 3.5 – 10%, ovisno o uzroku ciroze. Ovi

pacijenti trebaju biti razmotreni za transplantaciju jetre, budući da petogodišnji mortalitet bez transplantacije iznosi 85% (1)

U bolesnika s cirozom jetre u laboratorijskim nalazima može biti prisutna povišena razina bilirubina, abnormalan omjer i razina aminotransferaza (alanin i aspartat aminotransferaze, ALT i AST), povišene razine alkalne fosfataze (ALP), gama-glutamil transpeptidaze ( $\gamma$ -GT), produljeno protrombinsko vrijeme ili povišen internacionalni normalizirani omjer (engl. *international normalized ratio*, INR), hipoalbuminemija, hiponatrijemija i trombocitopenija, a leukopenija i anemija prisutne su u kasnijem stadiju bolesti (11).

Na cirozu treba pomisliti ukoliko pacijent ima znakove kronične jetrene bolesti, laboratorijske abnormalnosti ili slikovnim metodama utvrđene promjene jetre. Slikovnim metodama, najčešće ultrazvukom abdomena, potrebno je procijeniti stanje jetrenog parenhima, postojanje elemenata portalne hipertenzije, promjena vaskularnih i bilijarnih struktura te tumorskih promjena jetre. Definitivna potvrda dijagnoze postiže se biopsijom jetre, međutim, ovaj korak nije neophodan ako klinički, laboratorijski i radiološki nalazi jasno ukazuju na cirozu te ako patohistološki nalaz ne mijenja terapijski pristup bolesniku (1).

Dvije su glavne klasifikacije kojima se procjenjuje stanje pacijenata i prognoza bolesti, a temelje se na laboratorijskim i kliničkim pokazateljima. U Child-Pugh-Turcotte klasifikaciji prate se stupanj encefalopatije, ascites, bilirubin, albumin i protrombinsko vrijeme (PV) te su na temelju rezultata pacijenti razvrstani u tri stupnja, A, B i C, koji koreliraju sa jednogodišnjim preživljenjem od 100%, 80% i 45% (12,13). Druga klasifikacija, MELD (engl. *model for end-stage liver disease*), u obzir uzima kreatinin, bilirubin i PV te služi za procjenu

tromjesečnoga preživljenja, što je bitno za procjenu hitnosti transplantacije jetre (14). Od siječnja 2016 u bodovanje je uključena i serumska koncentracija natrija (15).

Kod razvijene ciroze jetre jedini način izliječenja je transplantacija jetre, a do tada treba zbrinuti simptome i komplikacije koji se javljau kod tih bolesnika.

U ovom preglednom radu razmotrit ću problem koagulopatija u bolesnika s cirozom jetre.

## **4. HEMOSTAZA U FIZIOLOŠKIM UVJETIMA I POREMEĆAJI U CIROZI**

### **4.1. HEMOSTAZA U FIZIOLOŠKIM UVJETIMA**

Sustav hemostaze ima ulogu održati krv u tekućem stanju u fiziološkom uvjetima, a pri ozljedi krvožilja stvoriti ugrušak i tako spriječiti gubitak krvi (16). Odvija se preko brojnih procesa koji se mogu podijeliti u nekoliko faza:

1. spazam žile i stvaranje trombocitnog čepa
2. stvaranje krvnog ugruška koagulacijskom kaskadom
3. zaustavljanje zgrušavanja antitrombotičkim kontrolnim mehanizmima
4. fibrinoliza kojom se uklanja ugrušak (17–19)

#### **4.1.1. Spazam žile i stvaranje trombocitnog čepa**

Oštećenjem stijenke krvne žile dolazi do kontrakcije glatkih mišića u stijenci žile zbog lokalnog miogenog spazma, živčanih refleksa i lokalnih autokrinih čimbenika iz oštećenog tkiva i trombocita. Najveći dio kontrakcije potaknut je tromboksanom A<sub>2</sub> (engl. *thromboxane* A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>), kojeg izlučuju trombociti (19). Budući da je prekinut kontinuitet endotela, krv dolazi u kontakt sa subendotelom, što dovodi do aktivacije trombocita, koagulacijske kaskade, ali i antitrombotičkih mehanizama. Funkcionalni odgovor aktiviranih trombocita sastoji se od (18–21):



- adhezije – odlaganja trombocita na subendotelni matriks i von Willebrandov faktor (vWF), kojeg izlučuju endotelne stanice, trombociti i megakariociti
- sekrecije iz alfa i gustih granula – oslobađaju se fibrinogen, faktor V (F V), vWF, trombospondin, čimbenik rasta podrijetlom iz trombocita (engl. *platelet-derived growth factor*, PDGF), trombocitni čimbenik 4 i P-selektin iz alfa granula te adenzin difosfat (ADP), adenzin trifosfat (ATP), ionizirani kalcij, histamin i serotonin iz gustih granula
- agregacije – otpuštanjem ADP-a iz trombocitnih granula i TXA<sub>2</sub>, koji nastaje iz membranskih lipida pod djelovanjem fosfolipaze A<sub>2</sub>, aktiviraju se susjedni trombociti te prijanjaju na prethodno aktivirane
- prokoagulantne aktivnosti – izlaganje prokoagulantnih fosfolipida na površini i naknadno slaganje proteina koagulacijske kaskade na trombocitnoj površini.

#### **4.1.2. Stvaranje krvnog ugruška koagulacijskom kaskadom**

Koagulacijska kaskada karakterizirana je sukcesivnom aktivacijom plazmatskih faktora koagulacije (serinske proteaze) iz proenzima ili inaktivnih oblika, zimogena, u aktivne (22). Vanjski put koagulacije najčešći je mehanizam pokretanja koagulacijske kaskade (23). Interakcijom tkivnog faktora (engl. *tissue factor*, TF) s endotela i mišićnog sloja krvne žile i faktora VII (F VII) u prisutnosti kalcija nastaje kompleks TF/F VIIa koji aktivira faktor X (F X u F Xa) faktor IX (F IX u F IXa). Faktor IX dio je unutarnjeg puta koagulacije i uz faktor VIII (F VIII)

pojačava nastanak F Xa. Nakon nastajanja FXa, vanjski i unutarnji put sastaju se u zajednički put zgrušavanja (19,23,24).

Novonastali aktivator protrombina, koji je kompleks enzima, F Xa, i dva kofaktora, aktiviranog faktora V (F Va) i prokoagulantnog fosfolipida, konvertira protrombin (F II) u trombin (F IIa) i ostatni fragment. Trombin ima nekoliko funkcija: cijepa fibrinogen (F I) na monomer fibrina, koji se vrlo brzo polimerizira s drugim monomerima fibrina u fibrinske niti, aktivira F XIII u F XIIIa, koji križno povezuje fibrinske polimere i tako učvršćuje novonastali ugrušak. Osim toga, trombin proteolitički djeluje i na protrombin i pojačava aktivnost F V, F VIII i F IX koji su odgovorni za nastanak aktivatora trombina, što rezultira amplifikacijom odgovora (5,23,25–27).

Značajna je uloga i aktiviranih makrofaga i monocita, koji na svojoj površini ili unutar mikročestica mogu sadržavati TF, čime doprinose hemostazi, ali i patološkim trombozama (28).

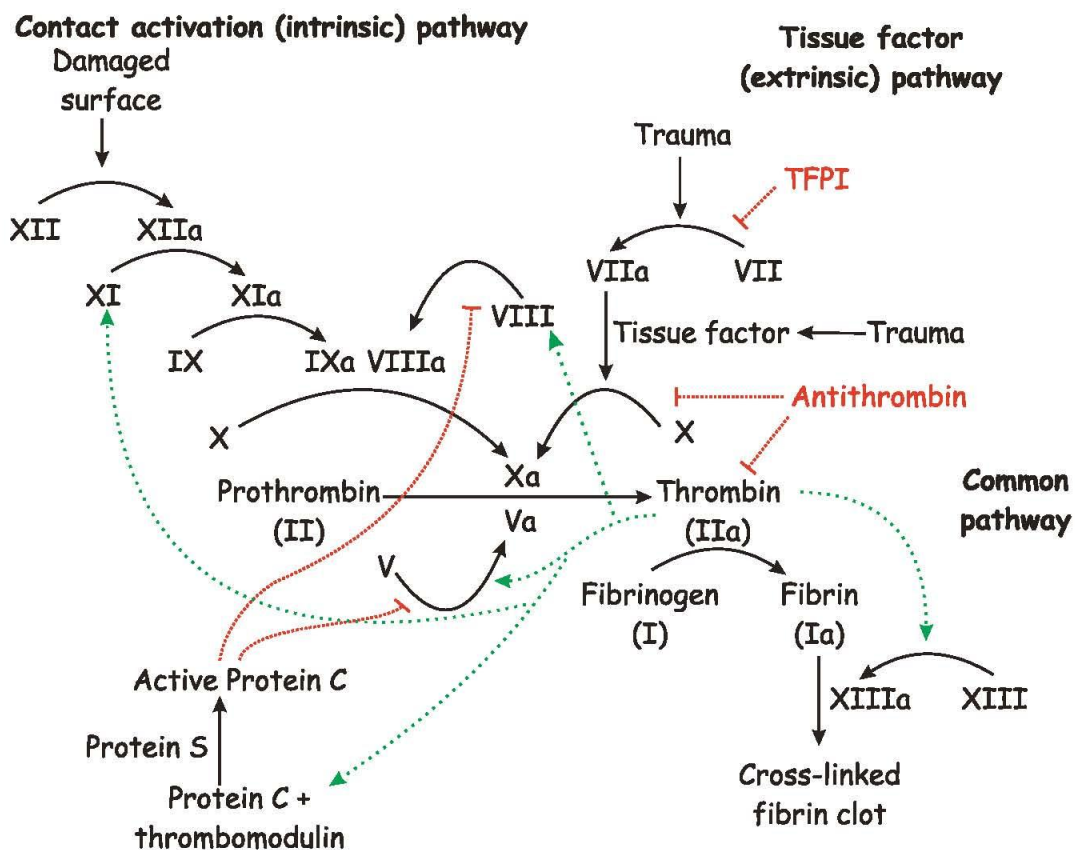
#### **4.1.3. Zaustavljanje zgrušavanja antitrombotičkim kontrolnim mehanizmima**

Reakcije koagulacije lokalizirane su na mjestu ozljede i odvijaju se vrlo brzo, međutim, imaju potencijal nekontroliranog širenja. To je spriječeno putem nekoliko mehanizama: glatkoća endotela i sloj endotelnog glikokaliksa, trombomodulin (integralni protein membrane endotelних stanica koji veže aktivirani trombin) (engl. *thrombomodulin*, TM), regulacija reaktivnosti krvnih žila i trombocita putem prostaciklina, tromboksana i dušičnog oksida, dilucija

prokoagulantnih tvari u krvi i uklanjanje aktiviranih faktora putem retikuloendotelnog sustava (19). Uz to, u plazmi cirkuliraju inhibitori faktora koagulacije – antitrombin (engl. *antithrombin*, AT), inhibitor tkivnog puta (engl. *tissue factor pathway inhibitor*, TFPI), alfa-2 makroglobulin i alfa-1 antitripsin (29). Antitrombin inaktivira trombin, F Xa, F XIa i F IXa. Inhibitor tkivnog puta inhibira F Xa, a kompleks TFPI/F Xa inhibira TF/F VIIa, čime se regulira početni dio vanjskog puta zgrušavanja (30–32). Tijekom napredovanja procesa koagulacije, trombin se veže za TM, što dovodi do konformacijske promjene trombina i time do gubitka prokoagulantne aktivnosti. Umjesto toga može aktivirati protein C. Aktivirani protein C (engl. *activated protein C*, APC) zajedno s proteinom S proteolitički inaktiviraju F Va i F VIIIa (33–40).

#### **4.1.4. Fibrinoliza**

Kako bi se održala prohodnost krvne žile, potrebna je organizacija ugruška i njegovo uklanjanje nakon što ozljeda zacijeli. To je funkcija fibrinolitičkog sustava kojeg čine plazminogen, aktivatori plazminogena (tkivni i urokinazni), inhibitori aktivatora plazminogena PAI-1 i PAI-2 (engl. *plasminogen activator inhibitor*) i alfa-2 antiplazmin. Plazminogen, prekursor plazmina, veže se s tkivnim aktivatorom plazminogena (engl. *tissue plasminogen activator*, tPA) iz oštećenog tkiva i endotela i fibrinom, nakon čega se aktivira i počinje razgrađivati molekule fibrina, fibrinogena, protrombina i nekih čimbenika zgrušavanja (41–43). Cijepanjem fibrinskih niti oslobađaju se degradacijski produkti fibrina (engl. *fibrin degradation products*, FDPs), od kojih je najznačajniji D-dimer (44).



Slika 1. Koagulacijska kaskada (45). Preuzeto s

<https://ittakes30.wordpress.com/2010/10/21/to-clot-or-not-the-trigger-for-coagulation>

## 4.2. KOAGULOPATIJE U CIROZI

Za normalno odvijanje hemostaze neophodne su adekvatne koncentracije funkcionalno urednih trombocita, faktora koagulacije i drugih proteina te normalan endotel i hemodinamika (46–58). Postoje brojni nasljedni i stečeni poremećaji koji uzrokuju disfunkciju ovog sustava.

Jetrena bolest, a osobito ciroza kao krajnji stadij, dovodi do nebalansirane hemostaze jer zbog oštećenja jetrene funkcije dolazi do promjena u prokoagulantnoj, antikoagulantnoj i trombolitičkoj aktivnosti (46,56,59). Hemostatska ravnoteža puno se lakše naruši, dovodeći do krvarenja ili tromboze. Stanje se dodatno komplicira ukoliko postoje preegzistirajuća stanja s povećanim rizikom od tromboze ili krvarenja. Iz svega toga slijedi da se stara pretpostavka kako su pacijenti s jetrenom bolesti „auto-antikoagulirani“ danas smatra netočnom.

#### **4.2.1. Poremećaji trombocita**

U cirozi su česte kvantitativne (trombocitopenija) i kvalitativne promjene trombocita. Blaga trombocitopenija (Tr 100 000 – 150 000/microL) prisutna je kod 75% pacijenata s cirozom, umjerena (Tr 50 000 – 100 000/microL) kod 13% pacijenata, a teška (Tr < 50 000/microL) kod 1% pacijenata (49,60). Mehanizmi nastanka su smanjeno stvaranje trombocita zbog smanjene sinteze trombopoetina (engl. *thrombopoietin*, TPO) u jetri, supresija koštane srži toksičnim učinkom etanola, nedostatkom folata, infekcijom HCV, antiviralnom ili antibakterijskom terapijom te povećana sekvestracija trombocita u slezeni zbog splenomegalije i hipersplenizma, što odražava portalnu hipertenziju (49,61–64). Moguća je i povećana potrošnja trombocita i smanjenje njihove funkcije zbog infekcije, odnosno endotoksemije (65,66). Kod pacijenata s HCV i PBC moguća je i trombocitopenija posredovana imunološkim mehanizmima (67).

Zabilježene kvalitativne promjene koje rezultiraju hipoagregabilnošću trombocita su smanjenje sadržaja granula (npr. ADP-a, serotonina), smanjena sinteza TXA<sub>2</sub>, promjene u transmembranskom prijenosu signala i smanjen odgovor na kolagen, trombin, ADP, adrenalin i ristocetin. Uz navedeno, smanjena funkcija trombocita može biti posljedica i uremije, anemije, lijekova, infekcije i abnormalnosti endotela (smanjenje sinteze dušikovog oksida i prostaciklina) (61–66,68,69). S druge strane, u pacijenata s cirozom zabilježena je povišena razina tvari koje potiču aktivaciju trombocita, a to su vWF, ascites i nekonjugirani bilirubin, koji je snažni induktor agregacije trombocita, slično ADP-u (70–72).

#### **4.2.2. Koagulacijska kaskada**

Većina koagulacijskih faktora sintetizira se u jetri: F I, II, V, VII, IX, X i XI. Faktor VIII primarno se sintetizira u endotelnim stanicama jetrenih i izvanjetrenih krvnih žila, a manjim dijelom u hepatocitima. A-podjedinica F XIII sintetizira se u koštanoj srži (47,49,73). U jetri se odvijaju i post-translacijske modifikacije. Obje su uloge narušene u jetrenim bolestima, što rezultira sniženim koncentracijama koagulacijskih faktora i njihovom smanjenom funkcijom.

Dodatni mehanizam je i nedostatak vitamina K uslijed smanjenog unosa hranom i smanjene apsorpcije zbog nedostatne proizvodnje žuči ili bilijarne opstrukcije, proljeva ili pak primjene antibiotika. To pojačava i nedostatak

faktora koagulacije ovisnih o vitaminu K (F II, VII, IX i X), a dovodi i do neodgovarajućih post-translacijskih modifikacija (48).

Dakle, koncentracije faktora koagulacije generalno su nižih vrijednosti u cirozi. Od svih faktora koagulacije, najniže su koncentracije F V i F VII zbog najkraćeg poluvremena života (74). Međutim, koncentracija fibrinogena nije uvijek snižena, već može biti normalna ili čak i povišena. Kod većine pacijenata sa stabilnom cirozom fibrinogen je normalnih ili povišenih vrijednosti, dok je kod uznapredovale ciroze snižen (75). Još jedan problem je stečena disfibrinogenemija. U regenerirajućim hepatocitima sintetizira se abnormalan fibrinogen s puno ostataka sijalične kiseline, što uzrokuje smanjenu polimerizaciju fibrinskim monomera (56,76).

Faktor VIII, kao što je navedeno, primarno se ne sintetizira u jetri. Koncentracija F VIII je normalna ili povišena u cirozi zbog povećane sinteze u endotelu kao odgovora na upalu te smanjenog uklanjanja iz plazme, iako je sama sinteza u jetri smanjena (56,76). Zanimljiva je interakcija F VIII s ostalim dijelovima sustava koagulacije i antikoagulacije: povišena razina F VIII povećava rizik od venske tromboze povećanim stvaranjem trombina i/ili indukcijom stečene rezistencije na aktivirani protein C (77).

#### **4.2.3. Inhibitori koagulacije i fibrinoliza**

Razine antikoagulantnih proteina progresivno padaju s padom jetrene funkcije, pojavom diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), hiperfibrinolizom i nedostatkom vitamina K (74,78). Razine AT, proteina C i

proteina S su 10 – 65% normalnih, istovjetno razinama u pacijenata s nasljednim defektima ovih proteina (78,79). Navedene promjene rezultiraju sklonošću trombozi.

Inhibitor tkivnog puta aktivacije koagulacijskog puta, podrijetlom iz endotela, normalan je ili povišen, ali funkcionalno nedostatan zbog niske razine proteina S, koji je kofaktor za TFPI-posredovano smanjenje nastanka trombina, što opet ima protrombotički učinak (80).

U jetri se sintetiziraju i svi profibrinolitici i antifibrinolitici, osim tPA i PAI-1, koji se sintetiziraju u endotelu. Plazminogen, alfa-2 antiplazmin, inhibitor fibrinolize aktiviran trombinom (engl. *thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*, TAFI) i F XIII su sniženi (81). Za razliku od toga, tPA, koji generira plazmin, i PAI-1 su povišeni zbog aktivacije endotela i smanjenog jetrenog klirensa (81). Tekućina ascitesa također ima fibrinolitičku aktivnost pa ulazak te tekućine preko ductusa thoracicus u sistemnu cirkulaciju doprinosi hiperfibrinolizi (82).

Ne treba zaboraviti da hepatociti i Kupfferove stanice uklanjaju faktore koagulacije i produkte fibrinolize iz cirkulacije (D – dimeri) pa i nedostatan klirens tih tvari interferira s normalnom hemostazom, odnosno doprinosi hiperfibrinolizi (83).

Kod 30 – 46% pacijenata s kroničnom jetrenom bolesti mogu se dokazati znakovi sistemne hiperfibrinolize, a to korelira sa stupnjem jetrene disfunkcije. Međutim, samo 5 – 10 % pacijenata s dekompenziranom cirozom ima kliničke manifestacije (67,84,85). Hiperfibrinoliza u cirozi naziva se „ubrzana intravaskularna koagulacija i fibrinoliza“ (engl. *accelerated intravascular coagulation and fibrinolysis*, AICF) i nalikuje DIK-u, a posljedica je navedenih



poremećaja u sintezi pro- i antikoagulacijskih čimbenika (86). Za razliku od toga, DIK je uzrokovan neprekidnom intravaskularnom produkcijom trombina i potrošnjom koagulacijskih faktora najčešće zbog prisutne infekcije, a praćen je snižavanjem broja trombocita i niskom vrijednošću F VIII, što u samoj cirozi nije slučaj (87).

#### **4.2.4. Promjene endotela i hemodinamike**

Endotel, kao što je navedeno, ima važnu ulogu u regulaciji protoka krvi i sprječavanju patoloških tromboza. U upalnim stanjima, bilo zbog same ciroze, bilo zbog infekcije (npr. spontani bakterijski peritonitis), dolazi do aktivacije endotela i, između ostalog, do promijene fenotipa iz antitrombotskog u protrombotski (84,88). Aktivirane endotelne stanice pojačano izlučuju TF, F VIII i vWF, što doprinosi regrutaciji trombocita i pokretanju koagulacijske kaskade (89). Von Willebrandov faktor je povišen i zbog smanjenjem koncentracije proteaze koja ga razgrađuje, ADAMTS13, koja se također sintetizira u jetri (74,90–94).

Još jedan rizični čimbenik za nastanak tromboze je smanjen i usporen protok, npr. u portalnoj cirkulaciji kod portalne hipertenzije ili u donjim ekstremitetima zbog edema (95,96).

#### **4.2.5. Uloga vrste jetrene bolesti**

Različite bolesti jetre praćene su sličnim poremećajima hemostaze. Međutim, ipak postoji nekoliko razlika povezanih s vrstom osnovne bolesti (50).

Kolestatske bolesti (PBC i PSK) imaju manji utjecaj na antihemostatske mehanizme, odnosno dominiraju prohemostatski mehanizmi. Smatra se da je uzrok promjena aktivnosti trombocita, tj. njihova hiperagregabilnost i viša vrijednost PAI-1 u usporedbi s cirozom druge etiologije. Značaj navedenih promjena je u povećanom riziku za nastanak tromboze portalne vene (97–99).

Nealkoholni steatohepatitis češće je praćen hiperkoagulabilošću i trombozama, kao i ciroza autoimunosne etiologije, kod koje je veća učestalost tromboze splanhničnih vena (100,101).

Akutno zatajenje jetre praćeno je teškim promjenama u koncentracijama faktora koagulacije, dok je trombocitopenija rjeđa (50). Sniženi su i antikoagulacijski proteini, stoga teška krvarenja u akutnom zatajenju jetre ipak nisu toliko česta (102)

## 5. TESTOVI

Za dijagnostiku poremećaja koagulacije najčešće se koristi nekoliko standardnih laboratorijskih pretraga – vrijeme krvarenja, broj trombocita, ispitivanje agregacije trombocita, PV, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV), trombinsko vrijeme (TV), koncentracija fibrinogena i D – dimeri. Iako su to vrlo važne pretrage, njima se ne mogu otkriti svi poremećaji hemostaze, a rezultati pretraga ne koreliraju uvijek s kliničkim stanjem.

Rizik krvarenja i tromboze ne odražava se u standardnim testovima koagulacije jer se njima utvrđuje izolirani prokoagulantni kapacitet, ali ne i kompenzatorni učinci koji se javljaju *in vivo* (103).

### 5.1. VRIJEME KRVARENJA

Vrijeme krvarenja je globalni test za procjenu primarne hemostaze. Na rezultate utječu broj trombocita, njihova funkcija, volumen trombocita, koncentracija ureje i vazoreaktivnost (84). U cirozi postoji slaba povezanost broja trombocita i vremena krvarenja, ali nema dokazane povezanosti između vremena krvarenja i rizika od krvarenja (104)

### 5.2. BROJ TROMBOCITA

Velika većina pacijenata ima trombocitopeniju, ali samo 1% tešku ( $Tr < 50\,000/\mu L$ ). Snižen broj trombocita uzrokuje povećan rizik od krvarenja tek u stanjima teške trombocitopenije: broj trombocita iznad 50 000 – 60

000/microL dovoljan je za pokretanje koagulacijskog sustava (46). U cirozi, smanjenje broja trombocita i njihove funkcije kompenzirano je visokom razinom vWF (84,105).

### **5.3. TESTOVI FUNKCIJE TROMBOCITA**

Postoji nekoliko različitih testova za procjenu funkcije trombocita - *platelet function assay*: agregometrija, kvantifikacija ekspresije membranskih molekula protočnom citometrijom, mjerenje topljivih markera aktivacije iz trombocita, test adhezije trombocita. Većina testova standardizirana je prema normalnom broju trombocita. Kako to u cirozi često nije slučaj, tumačenje rezultata je složeno. Uz to, ovi testovi su skupi i izvode se u posebnim laboratorijima. Na kraju, procijenjena hiperfunkcija ili hipofunkcija često nisu povezane s klinički manifestnim komplikacijama – krvarenjem ili trombozom (106,107).

Zaključno, klinička značajnost trombocitopenije i hipoagregabilnosti nije u potpunosti jasna. Korelacija vremena krvarenja, broja trombocita i rizika od krvarenja je slaba (108). Kod pacijenata sa stabilnom cirozom trombocitopenija je uglavnom blaga i umjerena i nije povezana s teškim krvarenjima, a funkcionalnost trombocita (ako se broj trombocita i hematokrit dovedu na normalnu razinu) nije smanjena (97,108,109).

## **5.4. PROTROMBINSKO VRIJEME (PV) I AKTIVIRANO**

### **PARCIJALNO TROMBOPLASTINSKO VRIJEME (aPTV)**

Protrombinsko vrijeme i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme najčešće su korišteni testovi za otkrivanje poremećaja koagulacije. Mjerenjem PV-a otkrivaju se poremećaji u vanjskom i zajedničkom putu koagulacije (F I, II, V, VII i X), odnosno pokazuje sintetska funkcija jetre za faktore koagulacije ovisne o vitaminu K (110). Izvedena vrijednost, INR, razvijena je za potrebe standardizacije PV kod pacijenata koji su na antikoagulantnoj terapiji antagonistima vitamina K, a pokazuje odnos PV pacijenta prema kontrolnoj laboratorijskoj vrijednosti. U cirozi PV i INR mogu biti normalni ili produljeni (110). Pacijenti s cirozom imaju kompleksniji i nepredvidljiviji koagulacijski profil u usporedbi s pacijentima na varfarinu s istim vrijednostima INR-a (111).

Unutrašnji i zajednički put koagulacije (F I, II, V, VIII, IX, XI i XII) prati se aPTV-om. Primarno služi za utvrđivanje nasljednih poremećaja zgrušavanja koji su posljedica nedostatka jednog faktora (hemofilije) i za praćenje terapije heparinom (110). U cirozi aPTV može biti normalan. Smatra se da je uzrok u povišenju F VIII koji skraćuje aPTV i tako kompenzira snižene razine većine faktora koagulacije (112).

Nedostatci ovih testova su sljedeći. Ovim testovima mjere se samo prokoagulantni faktori, ne i antikoagulantni; u cirozi postoji manjak antikoagulantnih proteina pa PV i aPTV mogu biti normalni (112–114). Nadalje, koristi se plazma; budući da nema trombocita, ne može se odrediti nastanak trombina posredovan trombocitima, stoga ovi testovi ne prikazuju koagulaciju kakva je ona *in vivo* (109). Ne uzima se u obzir niti funkcija endotela (114,115).

Stoga je preporuka da se PV koristi samo kao prognostički marker u Child – Pugh ili MELD klasifikaciji, a ne za procjenu rizika krvarenja (113,114).

## 5.5. VISKOELASTIČNI TESTOVI

Globalni koagulacijski testovi izvode se u punoj krvi i bolje oponašaju *in vivo* hemostatski procese. Princip tromboelastometrije – tromboelastografije temelji se na viskoelastičnim promjenama koje se zbivaju tijekom procesa koagulacije u punoj krvi. Za razliku od PV i aPTV, koji se određuju iz plazme i detektiraju početak stvaranja fibrinskog ugruška, ovim se testovima prati daljnji tijek hemostaze, odnosno rast i razgradnja ugruška. Podatci koji se dobiju su dinamika nastanka ugruška (vrijeme zgrušavanja, ukazuje na pro- i antikoagulantnu aktivnost), čvrstoća ugruška (trombociti i fibrinogen) i stabilnost ugruška (fibrinoliza i F XIII) (51,116). Tromboelastografija je osjetljiva na razinu aktivnosti faktora zgrušavanja, broj trombocita, koncentraciju fibrinogena, stupanj polimerizacije fibrina, prisutnost inhibitora funkcije trombocita i hiperfibrinolizu. (5)

Dva su komercijalno dostupna testa: tromboelastografija (TEG®) i rotacijska tromboelastometrija (ROTEM®) (51,116). ROTEM je modificirani TEG. Iako se dobivaju slični podatci, zbog tehničkih razlika i različitih aktivatora koji se koriste rezultati se ne mogu uspoređivati (117,118). Ipak, ni ovi testovi ne procjenjuju direktno i funkciju endotela (51,116).

Vrijeme nastanka ugruška i maksimalna čvrstoća ugruška najčešće su abnormalnosti koje se susreću kod pacijenata s cirozom (119). Snižen je kapacitet stvaranja ugruška u punoj krvi, ali otpornost na lizu nije promijenjena

(119,120). Postoji povezanost broja trombocita i čvrstoće ugruška, te slabija povezanost razine fibrinogena i čvrstoće ugruška (119). Istraživanja su pokazala manju uporabu krvnih derivata kod pacijenata s cirozom kada je metodama TEG-a i ROTEM-a potvrđena relativno očuvana hemostatska funkcija, a INR je bio produljen (119). Manja istraživanja pokazala su da bi se viskoelastičnim testovima mogla predvidjeti hiperkoagulabilnost, ali potrebna su dodatna istraživanja (51).

## **5.6. OSTALI TESTOVI**

Potrebno je odrediti razinu fibrinogena, iako taj test ne prikazuje moguću disfibringenemiju. Razina F VIII korisna je za razlikovanje DIK-a i koagulopatije zbog ciroze. Snižena razina proteina C uz povišenu F VIII, odnosno abnormalan omjer F VIII/protein C marker je prokoagulantnog stanja. D – dimeri su često povišeni u cirozi. Potrebno je procijeniti i bubrežnu funkciju (121).

## **6. KLINIČKI PROBLEMI**

Klinička značajnost svih navedenih promjena je u povećanom riziku od krvarenja i tromboze kod pacijenata s cirozom. Krvarenja mogu se podijeliti na spontana (krvarenje iz varikoziteta jednjaka, intracerebralno krvarenje) i krvarenja povezana sa zahvatima. Epizode tromboze klasificiraju se prema zahvaćenoj regiji (tromboza portalne vene, duboka venska tromboza, plućna embolija) (122,123).

### **6.1. KRVARENJE**

#### **6.1.1. Učestalost krvarenja**

Krvarenje iz varikoziteta jednjaka javlja se kod 20 – 30 % bolesnika s cirozom i predstavlja 80 – 90 % svih epizoda krvarenja (124). Prvenstveno je posljedica hemodinamičkih poremećaja u portalnoj hipertenziji i pridruženih lokalnih abnormalnosti krvnih žila i povezano je s Child – Pugh scoreom, dok poremećaji hemostaze imaju manju ulogu (124–126). Štoviše, krvarenja su rjeđa nego što bi se očekivalo na temelju abnormalnih laboratorijskih nalaza. Rizik za ostala spontana krvarenja, prvenstveno intracerebralno krvarenje, jednak je kao i u osoba koje nemaju cirozu. U biti, rizik ovisi o etiologiji, a ne o stupnju ciroze i produljenom PV, a iznosi 1,8% kod etilične geneze i 0,3% kod pacijenata s HCV (123,127). Međutim, kod pacijenata s dekompenziranom cirozom, nevarikozitetna su krvarenja čest problem (128).



Niska je incidencija krvarenja povezanih s medicinskim zahvatima kao što su biopsija jetre, postavljanje centralnog venskog katetera i paracenteza. Ako i dođe do krvarenja, rijetko je povezano s abnormalnostima PV-a, aPTV-a i trombocitopenijom (101,123,129).

### **6.1.2. Zbrinjavanje krvarenja**

Općenito, zbrinjavanje krvarenja ovisi o težini, lokaciji, kao i stupnju poremećaja hemostaze. Potrebno je procijeniti postoje li dodatni komorbiditeti (infekcija, DIK, uremija, portalna hipertenzija, primjena antikoagulacijskih i lijekova), postoji li nedostatak vitamina K, kakva je razina i funkcionalnost fibrinogena i broj trombocita (48).

Pitanje antikoagulacijskih lijekova vrlo je kompleksno i potrebno je kod svakog pacijenta procijeniti indikaciju za primjenu antikoagulansa i mjesto i težinu krvarenja pa prema tome donijeti odluku. Kod pacijenata s izraženim krvarenjem, a manjom potrebom za antikoagulansima (npr. perioperativna profilaksa DVT), potrebno je prekinuti s antikoagulansima. Ukoliko su antikoagulanski neophodni (npr. mehanički zalisci), a krvarenje slabije, preporuka je nastaviti s antikoagulansima (48).

Izbjegava se primjena NSAID-a u bolesnika s cirozom, a acetilsalicilna kiselina se može primijeniti ukoliko postoji jaka indikacija (kardiovaskularne bolesti) (48).

Vitamin K primjenjuje se kod bolesnika kod kojih postoji sumnja na nedostatak, ali često i kod onih za koje to nije u potpunosti sigurno. Iako nema puno dokaza o učinkovitosti ove terapije, toksičnost je malena pa se ipak primjenjuje, ali

načelno ne više od jednom po epizodi krvarenja. Primjenjuje se u dozi od 10 mg u sporoj infuziji, a u slučaju manjih krvarenja 10 mg per os (48).

Potrebno je pratiti razine trombocita, fibrinogena i, ako je moguće, testove globalne hemostaze (TEG i ROTEM). Izbjegava se izolirano određivanje PV/INR-a (48).

Ukoliko se radi o težem krvarenju, može se primijeniti krioprecipitat (1 vrećica na 10 kg tjelesne mase) dok se čekaju nalazi laboratorijskih pretraga. Smisao je korekcija pretpostavljene hipo- ili disfibrinogenemije. Cilj je postići razinu fibrinogena od  $\geq 100$  do 120 mg/dL (48,57). Krioprecipitat je u prednosti nad svježim smrznutom plazmom (SSP) budući da stvara manje volumno opterećenje, odnosno ima manji utjecaj na tlak u portalnom sustavu. To je izuzetno bitno kod pacijenata s cirozom i varikozitetima jednjaka budući da povećanje intravaskularnog volumena povećava rizik od krvarenja. SSP se primjenjuje ako krvarenje perzistira i nakon primjene krioprecipitata ili ako postoji indikacija za transfuziju eritrocita (48).

Broj trombocita treba se održavati na  $>50\,000$  do  $55\,000/\mu\text{L}$ , odnosno  $>100\,000/\mu\text{L}$  u slučaju teškog, aktivnog krvarenja ili krvarenja u središnjem živčanom sustavu. Primjenjuju se transfuzije trombocita (48).

Razina hemoglobina treba biti iznad 70 g/L ili viša u slučaju postojećih kardiovaskularnih bolesti (48).

Hiperfibrinoliza je česta kod stomatoloških zahvata i krvarenja iz sluznica. Ukoliko postoji sumnja na hiperfibrinolizu prema kliničkim i laboratorijskim pokazateljima (odgođeno krvarenje, osobito iz ubodnih rana prilikom

venepunkcije, laboratorijski – TEG, ROTEM), mogu se primijeniti traneksamična kiselina ili epsilon-aminokaproična kiselina intravenski, oralno ili lokalno na mjestu stomatološkog zahvata. Obje tvari djeluju kao antifibrinolitici. Optimalna doza, međutim, nije utvrđena (48).

Najčešći problem, krvarenja iz varikoziteta jednjaka, najbolje je spriječiti snižavanjem portalnog tlaka te ligaturom postojećih krvarećih varikoziteta. Ako krvarenje i dalje nije zaustavljeno, može se razmisliti o primjeni SSP ili koncentrata koagulacijskih faktora, imajući na umu rizike takve terapije (povišenje portalnog tlaka sa SSP i povećan rizik od tromboze s koncentratima koagulacijskih faktora) (87).

Prije invazivnih zahvata, potrebno je liječiti komorbiditete i optimizirati bubrežnu funkciju. Prate se broj trombocita i razina fibrinogena ili, ako je moguće TEG i ROTEM. Izbjegava se pretjerano volumno opterećenje (50). Rutinska primjena SSP ili krioprecipitata radi korekcije PV/INR prije invazivnih procedura nije potkrijepljena dokazima o korisnosti takvog pristupa (46,48,74,130–132). U portalnoj hipertenziji dolazi i do zastoja u kapilarnom sustavu mukoze probavne cijevi, stoga je opravdana primjena oktreotida neposredno prije zahvata (npr. polpektomije) kod visokorizičnih pacijenata (87).

## **6.2. TROMBOZA**

Glavne kliničke manifestacije protrombotičkog stanja kod pacijenata s jetrenim bolestima su tromboza portalne vene, tromboza dubokih vena nogu i plućna embolija.

### **6.2.1. Tromboza portalne vene**

Tromboza portalne vene (TPV) najčešći je trombotički događaj kod pacijenata s cirozom (133). Incidencija djelomične ili potpune tromboze u portalnom krvotoku procijenjena je na približno 16% godišnje kod pacijenata s cirozom bez HCC, odnosno do 40 % svih pacijenata s cirozom (134,135). Što je teža jetrena bolest, veći je rizik nastanka TPV (136). Uzrok je multifaktorski: smanjenje antikoagulantnih tvari zbog jetrene disfunkcije, usporen protok u portalnoj cirkulaciji, promjene endotela koje povećavaju sklonost trombozi, a kod nekih pacijenata mogu biti prisutni i nasljedni protrombotični poremećaji kao što su mutacija faktora V, proteina C i S (133,135,137,138). Rizik nastanka TPV povećava i HCC (139). Tromboza portalne vene može biti akutna ili kronična. Klinička slika akutne tromboze varira od asimptomatskog stanja do ishemije i infarkta crijeva, što je vitalno ugrožavajuće stanje. U kroničnom obliku tipična prezentacija je krvarenje iz varikoziteta ili druge komplikacije portalne hipertenzije. Dijagnoza se često postavlja slučajno, na rutinskim ultrazvučnim pregledima ili tijekom epizode dekompenzacije. Metoda prvog izbora je Doppler, dok su kompjutorizirana tomografija (engl. *computed tomography*, CT) i magnetska rezonancija (engl. *magnetic resonance*, MR) bolje za procjenu proširenosti tromboze (133,139).

### **6.2.3. Tromboza perifernih vena**

Prevalencija venske tromboze (VT) kod hospitaliziranih pacijenata s cirozom iznosi 0.8%, a 0.5% se prezentira s prvom epizodom VT tijekom hospitalizacije (122,140). U usporedbi s općom populacijom, pacijenti s cirozom

imaju dvostruko veći rizik nastanka venske tromboembolije i nešto niži rizik nastanka plućne embolije (141). Dakle, nisu zaštićeni od tromboze, unatoč produljenom INR-u (122,140).

### **6.2.3. Terapija trombotskih stanja kod pacijenata s cirozom**

Zabilježeni su slučajevi spontane rezolucije TPV, uglavnom u slučajevima parcijalne opstrukcije (142,143). Progresija je zabilježena kod 48 – 70% pacijenata tijekom dvogodišnjeg praćenja (142,144). Pacijente s TPV potrebno je liječiti kako bi se razriješila tromboza portalne vene i spriječio razvoj ozbiljnih komplikacija (145).

Preporuke u terapijskom pristupu pacijentima s TPV su sljedeće (146):

1. evaluacija prohodnosti portalne vene kod svih pacijenata s cirozom (koji su na listi ili potencijalni kandidati za transplantaciju jetre) (B2)
2. procijena proširenosti TPV CT-om ili MR-om (A1)
3. kod pacijenata s HCC potrebno je isključiti neoplastičnu TPV ultrazvukom s kontrastom, CT-om, MR-om ili biopsijom tromba (A1)
4. razmisliti o testiranju na nasljedna protrombotička stanja (B2)
5. započeti s antikoagulantnom terapijom nakon adekvatne profilakse gastrointestinalnog krvarenja (beta blokatori ili ligacija varikoziteta) (A1)
6. razmisliti o primjeni antikoagulansa u terapijskoj dozi kroz 6 mjeseci (B1)
7. razmisliti o doživotnoj primjeni antikoagulantne terapije kod pacijenata s trombozom gornje mezenterične vene s podacima iz anamneze koji

govore u prilog intestinalnoj ishemiji ili koji su kandidati za transplantaciju jetre (C2)

8. razmisliti o produljenju antikoagulacijske terapije kroz još nekoliko mjeseci nakon što se riješi TPV, do transplantacije jetre kod pacijenata koji su kandidati za transplantaciju (B2)

9. kod pacijenata koji su kandidati za transplantaciju, ukoliko nema odgovora na antikoagulacijsku terapiju, uputiti ih na transjugularni intrahepatični portosistemski šant (engl. *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*, TIPS) (B2) – iako je primarna indikacija za TIPS komplikacija portalne hipertenzije, a ne sama TVP

Prevenција TPV kod bolesnika s bolestima jetre postiže se optimizacijom jetrene funkcije, smanjenjem portalnog tlaka i smanjivanjem staze u portalnom sustavu, odnosno poboljšanjem protoka (87). Antikoagulansi se do sada nisu koristili rutinski. Ako pacijent ima indikaciju za njihovu primjenu, ciroza nije kontraindikacija ukoliko se zbrinu postojeći visokoriznični varikoziteti. Provedeno je randomizirano istraživanje za procjenu uloge antikoagulanasa u prevenciji TPV u kojemu je primjenjena fiksna doza niskomolekularnog heparina (enoxaparin 4000 i.j. subkutano jednom dnevno) u usporedbi bez terapije, na 70 pacijenata s uznapređovalom cirozom (Child – Pugh B, MELD 13) tijekom jedne godine (147,148). Rezultati su pokazali da kod pacijenata kod kojih je primjenjena terapija enoksaparinom nije bilo TPV, u usporedbi sa 17% pacijenata koji nisu dobivali profilaktičku terapiju(147). Uz to, zabilježena je niža incidencija bakterijskih infekcija s enoksaparinom (8.8% nasuprot 33.3%), što bi se moglo

objasniti poboljšanjem mikrocirkulacije u crijevima (147). Ipak, potrebna su dodatna istraživanja.

Terapija VT može biti potrebna kod pacijenata s cirozom. Problem je što nema dovoljno dokaza koji podupiru primjenu određenog antikoagulansa, kao ni u kojoj dozi i koliko dugo tu terapiju primjenjivati. Pri odluci o liječenju treba uzeti u obzir rizik krvarenja, poteškoće praćenja stupnja antikoagulacije budući da su to pacijenti koji imaju abnormalnosti u bazalnim vrijednostima testova koagulacije i najvažnije, jesu li prisutni varikoziteti (87).

Ukoliko su varikoziteti prisutni, povećan je rizik krvarenja. Privremeno se mogu postaviti vena cava filteri, ako je riječ o dubokoj venskoj trombozi (DVT), ali dugoročno su filteri trombogeni. U slučaju masivnije plućne embolije (PE), neophodna je antikoagulantna terapija, uz prethodno evaluiranje varikoziteta i rizika krvarenja (87).

Ukoliko nema varikoziteta, kod pacijenata s VT najčešće se koristi varfarin, a rjeđe direktni oralni antikoagulansi (dabigatran, apiksaban, rivaroksaban) (149). Izbor lijeka i trajanje terapije ovise o individualnim karakteristikama pacijenta.

Sigurnost primjene antikoagulansa za DVT i PE kod pacijenata s dekompenziranom cirozom nije utvrđena, ali prema istraživanjima među pojedincima s TPV, čini se da je rizik krvarenja relativno nizak (145,150,151).

Profilaksa VTE prikladna je je za većinu hospitaliziranih pacijenata s cirozom, a istraživanja pokazuju kako je zapravo nedovoljno propisivana, vjerojatno zbog straha od povećanja rizika od krvarenja ili pogrešne pretpostavke da su ti

pacijenti auto-antikoagulirani zbog produljenog PV. Sigurnost profilakse VTE ispitana je u istraživanju provedenom među 235 bolesnika s kroničnom jetrenom bolesti (srednji MELD 16.2), koji su hospitalizirani 355 puta i koji su primili profilaksu VTE kao dio normalnog protokola (152). Oko tri četvrtine ih je dobilo nefrakcionirani heparin, a ostali niskomolekularni heparin. Zabilježeno je devet epizoda krvarenja iz gastrointestinalnog sustava (2.5%), većina kojih je bila manja, i dvije epizode heparinom inducirane trombocitopenije (engl. *heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) (0.5%). Kod petoro pacijenata (1.4%) je došlo do VTE unatoč primjeni profilakse. Ipak, iznimka su pacijenti kod kojih je prisutna teška trombocitopenija, aktivno krvarenje ili visokorizični varikoziteti (152).

#### **6.2.4. Lijekovi**

Nefrakcionirani heparin se koristi uz praćenje aPTV-a, s ciljnim vrijednostima 1.5 – 2.5 puta duljim od normalnih vrijednosti. Navedeni terapijski interval može varirati između laboratorija, ovisno o upotrijebljenim reagensima. Kod pacijenata s cirozom problematično je što je aPTV često produljen pa je nefrakcionirani heparin često subdoziran. Stoga uglavnom nije indiciran kod pacijenata s cirozom (146).

Niskomolekularni heparin primjenjuje se za liječenje ili profilaksu u fiksnoj ili dozi prilagođenoj masi. Za praćenje se koristi anti-F Xa aktivnost, a kako klirens ovisi o bubrežnoj funkciji, potrebno je prilagoditi dozu kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Anti-Xa razine su niže kod pacijenata s cirozom u



usporedbi s normalnim kontrolama pa i procjena učinka niskomolekularnog heparina preko anti-Xa aktivnosti može podcijeniti stvarni stupanj antikoagulacije. To sve povećava rizik nuspojava (146).

Antagonisti vitamina K često se koriste u općoj populaciji za liječenje tromboembolijskih bolesti. Blokiraju sintezu faktora koagulacije ovisnih o vitaminu K (F II, VII, IX, X), ali i antikoagulantnih proteina C i S. Učinkovitost terapije prati se INR-om. Ako je bazalni INR kod pacijenata s cirozom normalnih vrijednosti, ciljne vrijednosti s terapijom su 2.0 – 3.0. Ipak, ne treba se zaboraviti na ograničenja uporabe INR-a kod pacijenata s cirozom; često su bazalne vrijednosti povišene pa vrijednosti koje se žele postići terapijom često ne reflektiraju stvarno stanje antikoagulacije (132,139,140)

## 7. ZAKLJUČAK

Koagulopatije u cirozi jetre vrlo su kompleksan problem. Poremećena hemostaza rezultat je poremećaja i prokoagulacijskih i antikoagulacijskih faktora pa se i hemostatska ravnoteža puno lakše naruši. Poremećaji mogu biti u bilo kojoj fazi hemostaze. Često je prisutna trombocitopenija, koju uzrokuje smanjena produkcija trombocita i hipersplenizam. Uz to, prisutna je i smanjena funkcija trombocita. Smanjena funkcija jetre dovodi do deficita koagulacijskih faktora i njihove disfunkcije, kao i abnormalnosti antikoagulacijskog i fibrinolitičkog sustava. Važna je uloga i aktivacije endotela, koja promiče protrombotsko stanje kao odraz upale.

Klinička važnost navedenog nije samo u povećanom riziku od krvarenja, što je dobro poznato, već i u povećanom riziku od tromboze. Veliki problem je procjena tih rizika putem laboratorijskih testova jer ih niti jedan postojeći test ne može u potpunosti predvidjeti. Korelacija vremena krvarenja, broja trombocita i rizika od krvarenja je slaba (108). PV je bolje koristiti kao prognostički marker u Child – Pugh ili MELD klasifikaciji, a ne za procjenu rizika krvarenja. vWF i F VIII markeri su disfunkcije endotela i razina im je proporcionalna težini jetrene disfunkcije, međutim, nisu specifični samo za sklonost krvarenju (78,154). Povišenje vWF i povišen omjer F VIII/protein C markeri su prokoagulantnog stanja *in vitro*, a značaj *in vivo* još treba utvrditi. Istraživanja pokazuju su da bi se viskoelastičnim testovima mogla predvidjeti hiperkoagulabilnost, ali TEG i ROTEM nisu dostupni u svim centrima.

Upravo je osmišljavanje adekvatnih testova za procjenu rizika krvarenja i tromboze područje u kojem ima puno prostora za napredak.

Ono što se može učiniti sada jest dobro klinički procijeniti pacijenta, predvidjeti i na vrijeme zbrinuti probleme koji bi mogli voditi prema hemoragijskoj dijatezi ili trombozi i, ako se pojave, liječiti prema preporukama stručnih društava, uzimajući u obzir individualni rizik i specifičnost kliničkog problema svakog pacijenta.

## **9. ZAHVALE**

Zahvaljujem mentorici, doc. dr. sc. Tajani Filipec Kanižaj, na vrijednim savjetima i beskrajnom strpljenju tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem obitelji i prijateljima; uz njihovu bezuvjetnu potporu i optimizam ništa nije nemoguće.

## 7. LITERATURA

1. Schuppan D, Afdhal N. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838–51.
2. Heidelbaugh J, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 2006;74(5):756–62.
3. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Digestive diseases in the United States: epidemiology and impact. Publ number 94–1447 Natl Institutes Heal MD. 1994;
4. Wolf D. Cirrhosis [Internet]. Medscape. 2014. [Pristupljeno 02.05.2017.]. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/185856-overview>
5. Guyton A, Hall J. Medicinska fiziologija. 11. izd. Kukolja Taradi S, Andreis I, editors. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. 859-63 p.
6. Ge P, Runyon B. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;60(3):643–53.
7. Burra P, Germani G, Masier A, De Martin E, Gambato M, Salonia A i sur. Sexual dysfunction in chronic liver disease: is liver transplantation an effective cure? *Transplantation*. 2010;89(12):1425–9.
8. Cundy T, Butler J, Pope R, Saggar - Malik A, Wheeler M, Williams R. Amenorrhoea in women with non-alcoholic chronic liver disease. *Gut*. 1991;32(2):202–6.
9. Van Thiel D, Gavalier J, Spero J, Egler K, Wright C, Sanghvi A i sur. Patterns of hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in men with liver disease due to differing etiologies. *Hepatology*. 1981;1(1):39–46.
10. Goldberg E, Chopra S. Cirrhosis in adults: Overview of complications, general management, and prognosis. U: UpToDate, Runyon BA ur., Robson KM ur. UpToDate [Internet]. 2017. [Pristupljeno 13.05.2017.]. Dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-overview-of-complications-general-management-and-prognosis>
11. Qamar A, Grace N, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs A. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(6):689–95.
12. Pugh R, Murray-Lyon I, Dawson J, Pietroni M, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646–9.
13. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve J. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among

- cirrhotics. *Hepatology*. 1987;7(4):660–4.
14. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P i sur. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91–6.
  15. MELD serum sodium policy changes [Internet]. [Pristupljeno 10.06.2017.]. Dostupno na: <https://optn.transplant.hrsa.gov/news/meld-serum-sodium-policy-changes/>
  16. Zupančić Šalek S, Stančić V. Hemostaza. 4. izd. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, editors. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
  17. Furie B, Furie B. Mechanisms of Thrombus Formation. *N Engl J Med*. 2008;359(9):938–49.
  18. Watson S. Collagen receptor signaling in platelets and megakaryocytes. *Thromb Haemost*. 1999;82(2):365–76.
  19. Guyton A, Hall J. Medicinska fiziologija. 11 izd. Kukolja Taradi S, Andreis I, editors. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. 457-67 p.
  20. Kroll M, Schafer A. Biochemical mechanisms of platelet activation. *Blood*. 1989;74(4):1181–95.
  21. Kojima H, Newton-Nash D, Weiss H, Zhao J, Sims P, Wiedmer T. Production and characterization of transformed B-lymphocytes expressing the membrane defect of Scott syndrome. *J Clin Invest*. 1994;94:2237.
  22. Leung L. Overview of hemostasis. U: UpToDate, Mannucci PM ur., Tirnauer JS ur. UpToDate [Internet]. 2016. [Pristupljeno 23.01.2017.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hemostasis>
  23. Hemostaza [Internet]. [Pristupljeno 20.05.2017.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/hematologija-i-onkologija/hemostaza>
  24. Rapaport S, Rao L. The tissue factor pathway: how it has become a “prima ballerina.” *Thromb Haemost*. 1995;74(1):7–17.
  25. Mann K, Brummel-Ziedins K, Orfeo T, Butenas S. Models of blood coagulation. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;36(2):108–17.
  26. Camire R, Bos M. The molecular basis of factor V and VIII procofactor activation. *J Thromb Haemost*. 2009;7(12):1951–61.
  27. Sims P, Wiedmer T, Esmon C, Weiss H, Shattil S. Assembly of the platelet prothrombinase complex is linked to vesiculation of the platelet plasma membrane. Studies in Scott syndrome: an isolated defect in platelet procoagulant activity. *J Biol Chem*. 1989;264(29):17049–57.
  28. Rak J. New checkpoint of the coagulant phenotype. *Blood*.

- 2014;124(11):3511–3.
29. Lane D, Philippou H, Huntington J. Directing thrombin. *Blood*. 2005;106(8):2605–12.
  30. Broze GJ, Warren L, Novotny W, Higuchi D, Girard J, Miletich J. The lipoprotein-associated coagulation inhibitor that inhibits the factor VII-tissue factor complex also inhibits factor Xa: insight into its possible mechanism of action. *Blood*. 1988;71(2):335–43.
  31. Baugh R, Broze GJ, Krishnaswamy S. Regulation of extrinsic pathway factor Xa formation by tissue factor pathway inhibitor. *J Biol Chem*. 1998;273(8):4378–86.
  32. Jesty J, Wun T, Lorenz A. Kinetics of the inhibition of factor Xa and the tissue factor-factor VIIa complex by the tissue factor pathway inhibitor in the presence and absence of heparin. *Biochemistry*. 1994;33(4):12686–94.
  33. Esmon C, Esmon N, Harris K. Complex formation between thrombin and thrombomodulin inhibits both thrombin-catalyzed fibrin formation and factor V activation. *J Biol Chem*. 1982;257(14):7944–7.
  34. Esmon C. The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem*. 1989;264(9):4743–6.
  35. Esmon C. The protein C pathway. *Chest*. 2003;124(3 Suppl):26S–32S.
  36. Dutt T, Toh C. The Yin-Yang of thrombin and activated protein C. *Br J Haematol*. 2008;140(5):505–15.
  37. Walker F. Regulation of activated protein C by protein S. The role of phospholipid in factor Va inactivation. *J Biol Chem*. 1981;256(21):11128–31.
  38. Kalafatis M, Bertina R, Rand M, Mann K. Characterization of the molecular defect in factor VR506Q. *J Biol Chem*. 1995;270(8):4053–7.
  39. Fulcher C, Gardiner J, Griffin J, Zimmerman T. Proteolytic inactivation of human factor VIII procoagulant protein by activated human protein C and its analogy with factor V. *Blood*. 1984;63(2):486–9.
  40. O'Brien L, Mastro M, Fay P. Regulation of factor VIIIa by human activated protein C and protein S: inactivation of cofactor in the intrinsic factor Xase. *Blood*. 2000;95(5):1714–20.
  41. Collen D. On the regulation and control of fibrinolysis. Edward Kowalski Memorial Lecture. *Thromb Haemost*. 1980;43(2):77–89.
  42. Hoylaerts M, Rijken D, Lijnen H, Collen D. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of fibrin. *J Biol Chem*. 1982;257(6):2912–9.

43. Samis J, Ramsey G, Walker J, Nesheim M, Giles A. Proteolytic processing of human coagulation factor IX by plasmin. *Blood*. 2000;95(3):943–51.
44. Hur W, Mazinani N, Lu X, Britton H, Byrnes J, Wolberg A i sur. Coagulation factor XIIIa is inactivated by plasmin. *Blood*. 2015;126(20):2329–37.
45. A blog from the Department of Systems Biology @ Harvard Medical School. It Takes 30. [slika s Interneta]. To clot or not: the trigger for coagulation 2010 Oct - 21. [Pristupljeno 26.06.2017.]. Dostupno na: <https://ittakes30.wordpress.com/2010/10/21/to-clot-or-not-the-trigger-for-coagulation/>
46. Northup P, Caldwell S. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1064–74.
47. Marks P. Hematologic manifestations of liver disease. *Semin Hematol*. 2013;50(3):216–21.
48. Shah N, Intagliata N, Northup P, Argo C, Caldwell S. Procoagulant therapeutics in liver disease: a critique and clinical rationale. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(11):675–82.
49. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F i sur. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol*. 2008;48(6):1000–7.
50. Weeder P, Porte R, Lismann T. Hemostasis in liver disease: implications of new concepts for perioperative management. *Transfus Med Rev*. 2014;28(3):107–13.
51. Mallett S, Chowdary P, Burroughs A. Clinical utility of viscoelastic tests of coagulation in patients with liver disease. *Liver Int*. 2013;33(7):961–74.
52. Delgado M, Seijo S, Yepes I, Achécar L, Catalina M, García-Criado A i sur. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):776–83.
53. Qi X, Ren W, Guo X, Fan D. Epidemiology of venous thromboembolism in patients with liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2015;10(2):205–17.
54. Saleh T, Matta F, Alali F, Stein P. Venous thromboembolism with chronic liver disease. *Am J Med*. 2011;124(1):64–8.
55. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, Sunna R, Saettele T. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest*. 2010;137(5):1145–9.
56. Tripodi A, Mannucci P. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl*



- J Med. 2011;365(2):147–56.
57. Pandit T, Sarode R. Blood component support in acquired coagulopathic conditions: is there a method to the madness? *Am J Hematol.* 2012;87(Suppl 1):S56-62.
  58. Tripodi A. Hemostasis abnormalities in cirrhosis. *Curr Opin Hematol.* 2015;22(5):406–12.
  59. Yates S, Gavva C, Agrawal D, Sarode R. How do we transfuse blood components in cirrhotic patients undergoing gastrointestinal procedures? *Transfusion.* 2016;56(4):791–8.
  60. Qamar A, Grace N, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs A i sur. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(6):689–95.
  61. Monroe D, Hoffman M. The coagulation cascade in cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2009;13(1):1–9.
  62. Goulis J, Chau T, Jordan S, Mehta A, Watkinson A, Rolles K i sur. Thrombopoietin concentrations are low in patients with cirrhosis and thrombocytopenia and are restored after orthotopic liver transplantation. *Gut.* 1999;44(5):754–8.
  63. Kajihara M, Okazaki Y, Kato S, Ishii H, Kawakami Y, Ikeda Y i sur. Evaluation of platelet kinetics in patients with liver cirrhosis: similarity to idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(1):112–8.
  64. Hugenholtz G, Porte R, Lisman T. The platelet and platelet function testing in liver disease. *Clin Liver Dis.* 2009;13(1):11–20.
  65. Senzolo M, Coppell J, Cholongitas E, Riddell A, Triantos C, Perry D i sur. The effects of glycosaminoglycans on coagulation: a thromboelastographic study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2007;18(3):227–36.
  66. McKee R, Hodson S, Dawes J, Garden O, Carter D. Plasma concentrations of endogenous heparinoids in portal hypertension. *Gut.* 1992;33(11):1549–52.
  67. Kujovich J. Hemostatic defects in end stage liver disease. *Crit Care Clin.* 2005;21(3):563–87.
  68. Thomas D, Ream V, Stuart P. Platelet aggregation in patients with Laennec's cirrhosis of the liver. *N Engl J Med.* 1967;276(24):1344–8.
  69. Witters P, Freson K, Verslype C, Peerlinck K, Hoylaerts M, Nevens F. Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(11):1017–29.

70. Moiny G, Thirion A, Deby C. Bilirubin induces platelet aggregation. *Thromb Res.* 1990;59(2):413–6.
71. Maurer H, Caul J, Laupus W. Bilirubin-induced plateletstaining, aggregation, and adenine nucleotide release. *Pediatr Res.* 1970;4:465.
72. Baele G, Rasquin K, Barbier F. Coagulant, fibrinolytic, and aggregating activity in ascitic fluid. *Am J Gastroenterol.* 1986;81(6):440–3.
73. Wölpl A, Lattke H, Board P, Arnold R, Schmeiser T, Kubanek B i sur. Coagulation factor XIII A and B subunits in bone marrow and liver transplantation. *Transplantation.* 1987;43(1):151–3.
74. Ng V. Liver disease, coagulation testing, and hemostasis. *Clin Lab Med.* 2009;29(2):256–82.
75. de Maat M, Nieuwenhuizen W, Knot E, van Buuren H, Swart G. Measuring plasma fibrinogen levels in patients with liver cirrhosis. The occurrence of proteolytic fibrinogen degradation products and their influence on several fibrinogen assays. *Thromb Res.* 1995;78(4):353–62.
76. Roberts L, Patel R, Arya R. Haemostasis and thrombosis in liver disease. *Br J Haematol.* 2010;148(4):507–21.
77. Kamphuisen P, Eikenboom J, Rosendaal F, Koster T, Blann A, Vos H i sur. High factor VIII antigen levels increase the risk of venous thrombosis but are not associated with polymorphisms in the von Willebrand factor and factor VIII gene. *Br J Haematol.* 2001;115(1):156–8.
78. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell’Era A, Clerici M, de Franchis R i sur. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2009;137(6):2105–11.
79. Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Mannucci P. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J Hepatol.* 2013;59(2):265–70.
80. Potze W, Arshad F, Adelmeijer J, Blokzijl H, van den Berg A, Meijers J i sur. Decreased tissue factor pathway inhibitor (TFPI)-dependent anticoagulant capacity in patients with cirrhosis who have decreased protein S but normal TFPI plasma levels. *Br J Haematol.* 2013;162(6):819–26.
81. Rijken D, Kock E, Guimaraes A, Talens S, Darwish Murad S, Janssen H i sur. Evidence for an enhanced fibrinolytic capacity in cirrhosis as measured with two different global fibrinolysis tests. *J Thromb Haemost.* 2012;10(10):2116–22.
82. Agarwal S, Joyner KJ, Swaim M. Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease. *Am J Gastroenterol.*

2000;95(11):3218–24.

83. Seested T, Appa R, Christensen E, Ioannou Y, Krogh T, Karpf D i sur. In vivo clearance and metabolism of recombinant activated factor VII (rFVIIa) and its complexes with plasma protease inhibitors in the liver. *Thromb Res.* 2011;127(4):356–62.
84. Ferro D, Quintarelli C, Lattuada A, Leo R, Alessandroni M, Mannucci P i sur. High plasma levels of von Willebrand factor as a marker of endothelial perturbation in cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology.* 1996;23(6):1377–83.
85. Bennani-Baiti N, Daw H. Primary hyperfibrinolysis in liver disease: a critical review. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2011;9(3):250–2.
86. Nair G, Lajin M, Muslimani A. A cirrhotic patient with spontaneous intramuscular hematoma due to primary hyperfibrinolysis. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2011;9(3):249–52.
87. Shah N, Caldwell S. Hemostatic abnormalities in patients with liver disease. U: UpToDate, Leung LLK ur., Tirnauer JS ur. UpToDate [Internet]. 2017. [Pristupljeno 23.1.2017.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/hemostatic-abnormalities-in-patients-with-liver-disease>
88. Hunt B, Jurd K. Endothelial cell activation. *BMJ.* 1998;316(7141):1328–9.
89. Yau J, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:130.
90. Wion K, Kelly D, Summerfield J, Tuddenham E, Lawn R. Distribution of factor VIII mRNA and antigen in human liver and other tissues. *Nature.* 1985;317(6039):726–9.
91. Shovlin C, Angus G, Manning R, Okoli G, Govani F, El-derfield K i sur. Endothelial cell processing and alternatively spliced transcripts of factor VIII: potential implications for coagulation cascades and pulmonary hypertension. *PLoS One.* 2010;5(2):e9154.
92. Hollestelle M, Thinnes T, Crain K, Stiko A, Kruijt J, VanBerkel T i sur. Tissue distribution of factor VIII gene expression in vivo—a closer look. *Thromb Haemost.* 2001;86(3):855–61.
93. De Meyer S, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K. Von Willebrand factor to the rescue. *Blood.* 2009;113(21):5049–57.
94. Wagner D. Cell biology of von Willebrand factor. *Annu Rev Cell Biol.* 1990;6:217–46.
95. Janssen H, Meinardi J, Vleggaar F, van Uum S, Haagsma E, van Der Meer F i sur. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and

- deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood*. 2000;96(7):2364–8.
96. Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F i sur. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology*. 2005;41(3):603–8.
  97. Witters P, Freson K, Verslype C, Peerlinck K, Hoylaerts M, Nevens F i sur. Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(1):1017–29.
  98. Ben-Ari Z, Panagou M, Patch D, Bates S, Osman E, Pasi J i sur. Hypercoagulability in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis evaluated by thrombelastography. *J Hepatol*. 1997;26(3):554–9.
  99. Pihusch R, Rank A, Göhring P, Pihusch M, Hiller E, Beuers U. Platelet function rather than plasmatic coagulation explains hypercoagulable state in cholestatic liver disease. *J Hepatol*. 2002;37(5):548–55.
  100. Northup P, Argo C, Shah N, Caldwell S. Hypercoagulation and thrombophilia in nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms, human evidence, therapeutic implications, and preventive implications. *Semin Liver Dis*. 2012;32(1):39–48.
  101. Manzanet G, Sanjuán F, Orbis P, López R, Moya A, Juan M i sur. Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Liver Transpl*. 2001;7(2):125–31.
  102. Bernal W, Wendon J. Acute Liver Failure. *N Engl J Med*. 2013;369(26):2525–34.
  103. Blasi A. Coagulopathy in liver disease: Lack of an assessment tool. *World J Gastroenterol*. 2015;21(35):10062–71.
  104. Blake J, Sprengers D, Grech P, McCormick P, McIntyre N, Burroughs A. Bleeding time in patients with hepatic cirrhosis. *BMJ*. 1990;301(6742):12–5.
  105. La Mura V, Reverter J, Flores-Arroyo A, Raffa S, Reverter E, Seijo S i sur. Von Willebrand factor levels predict clinical outcome in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gut*. 2011;60(8):1133–8.
  106. Elalamy I, Gkalea V, Gerotziafas G, Ketatni H, Hatmi M. The usefulness of platelet function evaluation in clinical practice. *Ann Biol Clin*. 2013;71:47–57.
  107. Vinholt P, Hvas A, Nybo M. An overview of platelet indices and methods for evaluating platelet function in thrombocytopenic patients. *Eur J Haematol*. 2014;92(5):367–76.

108. Violi F, Leo R, Vezza E, Basili S, Cordova C, Balsano F. Bleeding time in patients with cirrhosis: relation with degree of liver failure and clotting abnormalities. C.A.L.C. Group. Coagulation Abnormalities in Cirrhosis Study Group. *J Hepatol*. 1994;20(4):531–6.
109. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell'Era A, Fabris F i sur. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology*. 2006;44(2):440–5.
110. Testovi sintetske funkcije jetre [Internet]. [Pristupljeno 20.05.2017.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/bolesti-jetre-i-zuci/pretrage-za-bolesti-jetre-i-zucnih-vodova/testovi-sintetske-funkcije-jetre>
111. Tripodi A, Baglin T, Robert A, Kitchen S, Lisman T, Trotter J. Reporting prothrombin time results as international normalized ratios for patients with chronic liver disease. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1410–2.
112. Ng V. Prothrombin time and partial thromboplastin time assay considerations. *Clin Lab Med*. 2009;29(2):253–63.
113. Tripodi A. Tests of coagulation in liver disease. *Clin Liver Dis*. 2009;13(1):55–61.
114. Dahlbäck B. Progress in the understanding of the protein C anticoagulant pathway. *Int J Hematol*. 2004;79(2):109–16.
115. Huntington J. Mechanisms of glycosaminoglycan activation of the serpins in hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2003;1:1535–49.
116. Afshari A, Wikkelsø A, Brok J, Møller A, Wetterslev J. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;16(3):CD007871.
117. Coakley M, Reddy K, Mackie I, Mallett S. Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram, and conventional coagulation tests. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006;29(4):548–53.
118. Blasi A, Beltran J, Pereira A. Viscoelastic test and fibrinogen values: how much disagreement is permissible? *Anesth Analg*. 2014;119(6):1452–3.
119. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Viscardi Y, Dell'Era A, Fabris F i sur. The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Thromb Res*. 2009;124(1):132–6.
120. Kleinegris M, Bos M, Roest M, Henskens Y, Ten Cate-Hoek A, Van Deursen C i sur. Cirrhosis patients have a coagulopathy that is associated with decreased clot formation capacity. *J Thromb Haemost*.

2014;12(10):1647–57.

121. Shah N, Caldwell S. Assessing the risk of bleeding and clotting in cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2009;13:21.
122. Lippi G, Targher G, Favaloro E, Franchini M. Venous thromboembolism in chronic liver. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(1):66–76.
123. Ferro D, Angelico F, Caldwell S, Violi F. Bleeding and thrombosis in cirrhotic patients: what really matters? *Dig Liver Dis.* 2012;44(4):275–9.
124. Sharara A, Rockey D. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med.* 2001;345(9):669–81.
125. Bellest L, Eschwège V, Poupon R, Chazouillères O, Robert A. A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. *Hepatology.* 2007;46(2):528–34.
126. Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol.* 2012;57(1):203–12.
127. Lai C, Cheng P, Chen Y. Liver cirrhosis and risk of intracerebral hemorrhage: a 9-year follow-up study. *Stroke.* 2011;42:2615–7.
128. Shah N, Northup P, Caldwell S. A clinical survey of bleeding, thrombosis, and blood product use in decompensated cirrhosis patients. *Ann Hepatol.* 2012;11(5):686–90.
129. Caldwell S, Hoffman M, Lisman T, Macik B, Northup P, Reddy K i sur. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology.* 2006;44(4):1039–46.
130. Rai R, Nagral S, Nagral A. Surgery in a patient with liver disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2012;2(3):238–46.
131. Stellingwerff M, Brandsma A, Lisman T, Porte R. Prohemostatic interventions in liver surgery. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(3):224–9.
132. Kor D, Stubbs J, Gajic O. Perioperative coagulation management--fresh frozen plasma. *Best Pr Res Clin Anaesthesiol.* 2010;24(1):51–64.
133. Rodríguez-Castro K, Porte R, Nadal E, Germani G, Burra P, Senzolo M. Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review. *Transplantation.* 2012;94(11):1145–53.
134. Bianchini M, De Pietri L, Villa E. Coagulopathy in liver diseases: complication or therapy? *Dig Dis* 2014; 32:609. *Dig Dis.* 2014;32(5):609–14.
135. Zocco M, Di Stasio E, De Cristofaro R, Novi M, Ainora M, Ponziani F i sur.

- Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol*. 2009;51(4):682–9.
136. Buresi M, Hull R, Coffin C. Venous thromboembolism in cirrhosis: a review of the literature. *Can J Gastroenterol*. 2012;26:905–8.
  137. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione M, Margaglione M, Sacco M, Martino R i sur. Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: role of genetic thrombophilia. *Endoscopy*. 2002;34(7):535–8.
  138. Erkan O, Bozdayi A, Disibeyaz S, Oguz D, Ozcan M, Bahar K i sur. Thrombophilic gene mutations in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(3):339–43.
  139. Tublin M, Dodd G 3rd, Baron R. Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168(3):719–23.
  140. Rodriguez-Castro K, Simioni P, Burra P, Senzolo M. Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32(10):1465–76.
  141. Søgaaard K, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen H. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(1):96–101.
  142. Luca A, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G, Crino F i sur. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology*. 2012;265(1):124–32.
  143. Nery F, Chevret S, Condat B, De R, Boudaoud L, Rautou P i sur. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology*. 2015;61(2):660–7.
  144. Senzolo M, Sartori M, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P i sur. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32(6):919–27.
  145. Condat B, Pessione F, Helene Denninger M, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology*. 2000;32(3):466–70.
  146. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* [Internet]. [Pristupljeno 23.01.2017.]. European Association for the Study of the Liver; 2016;64(1):179–202. Dostupno na:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.040>

147. Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S i sur. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143:1253. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1253–60.
148. Fontana R. Prophylactic anticoagulation in cirrhotics: a paradox for prime time? *Gastroenterology*. 2012;143(5):1138–41.
149. Intagliata N, Maitland H, Northup P, Caldwell S. Treating thrombosis in cirrhosis patients with new oral agents: ready or not? *Hepatology*. 2015;61(2):738–9.
150. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B i sur. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut*. 2005;54(5):691–7.
151. Amitrano L, Guardascione M, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S i sur. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(6):448–51.
152. Intagliata N, Henry Z, Shah N, Lisman T, Caldwell S, Northup P. Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolism in hospitalized cirrhosis patients is not associated with high rates of gastrointestinal bleeding. *Liver Int*. 2014;34(1):26–32.
153. Lisman T, Porte R. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010;116(6):878–85.
154. O'Donnell J, Mumford A, Manning R, Laffan M. Marked elevation of thrombin generation in patients with elevated FVIII:C and venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2001;115(3):687–91.



## 10. ŽIVOTOPIS

### OSOBNİ PODACI

Ime i prezime: Ivana Pospišil  
Datum rođenja: 4. srpnja 1992. godine  
Mjesto rođenja: Slavonski Brod, Hrvatska  
e-mail: ivana.pospisil92@gmail.com

### ŠKOLOVANJE

Fakultet: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet (2011. – 2017.)  
Srednja škola: Klasična gimnazija fra Marijana Lanosovića, Slavonski Brod  
(2007. – 2011.)  
Osnovna škola: Osnovna škola „Antun Mihanović“, Slavonski Brod  
(1999. – 2007.)

### IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI PRI MEDICINSKOM FAKULTETU

2016./2017. i 2015./2016. Demonstratorica na Katedri za internu medicinu

(Klinička propedeutika), Klinička bolnica Merkur

2016. 11. Kongres Hrvatskoga kardiološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem – pasivni sudionik

2016. 3. simpozij Radne skupine za bolesti srčanih zalistaka s međunarodnim sudjelovanjem pod nazivom „Aortna stenoza“ – pasivni sudionik

2016. Tečaj trajnog usavršavanja Novosti iz nefrologije i arterijske hipertenzije – pasivni sudionik

2014.-2017. Aktivna članica Studentske sekcije za kardiologiju

2013./2014. Demonstratorica na Katedri za histologiju i embriologiju  
2012./2013. Demonstratorica na Katedri za anatomiju i kliničku anatomiju  
2012.-2017. Aktivna članica Studentske sekcije za neuroznanost  
2012.-2017. Aktivna članica studentske udruge CroMSIC

#### NAGRADE I PRIZNANJA

2016./2017. Zlatna medalja na Sveučilišnom sportskom prvenstvu Grada  
Zagreba, ekipno natjecanje u šahu

#### POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: aktivno služenje engleskim i njemačkim jezikom